



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CEILÂNDIA

CURSO DE FARMÁCIA

ANANDA KADJA CUNEGUNDES SANTOS BARBOSA

**PREVALÊNCIA DE HERPESVIRUS HUMANO 6 EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENAIIS**

BRASÍLIA, 2018

ANANDA KADJA CUNEGUNDES SANTOS BARBOSA

**PREVALÊNCIA DE HERPESVIRUS HUMANO 6 EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENAI**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada
como requisito parcial para obtenção do grau de
Farmacêutico, Faculdade de Ceilândia,
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Rodrigo Haddad

Co orientador: Prof. Svetoslav Nanev Slavov

BRASÍLIA, 2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Kp

Kadja Cunegundes Santos Barbosa, Ananda
PREVALÊNCIA DE HERPESVIRUS HUMANO 6 EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENAIIS / Ananda Kadja Cunegundes Santos
Barbosa; orientador Rodrigo Haddad; co-orientador Svetoslav
Nanev Slavov. -- Brasília, .
p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, .

1. Virologia. 2. Imunologia. I. Haddad, Rodrigo, orient.
II. Nanev Slavov, Svetoslav, co-orient. III. Título.

ANANDA KADJA CUNEGUNDES SANTOS BARBOSA

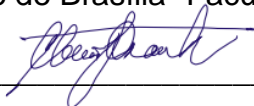
**PREVALÊNCIA DE HERPESVIRUS HUMANO 6 EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENAI**

BANCA EXAMINADORA



Orientador: Prof. Rodrigo Haddad

(Universidade de Brasília- Faculdade de Ceilândia)



Co- Orientador: Prof. Svetoslav Nanev Slavov

(Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto)



Banca 1: Prof. Daiani Cristina Cilião Alves Haddad

(Centro Universitário Euroamericano - UNIEURO)



Banca 2: Prof. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

(Universidade de Brasília- Faculdade de Ceilândia)

BRASÍLIA, 2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades durante o período de graduação.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração pelo apoio, atenção e dedicação a nós estudantes. Em especial aos professores que me proporcionaram o conhecimento no processo de formação profissional.

Ao meu orientador Rodrigo Haddad, pelo suporte, ajuda e orientação nesses últimos semestres.

Aos meus pais e familiares pelo amor, incentivo e apoio incondicional. Ao meu pai que apesar de todas as dificuldades me fortaleceu e a minha mãe que me auxiliou em todos os obstáculos.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

SUMÁRIO

RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	8
1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 Transplante Renal como alternativa para lesão renal crônica	11
2.2 Sistema imunológico e rejeição do enxerto	11
2.3 Medicamentos Imunossupressores	12
2.4 Microrganismos oportunistas e reativação viral	13
2.5 Herpesvírus humano 6 (HHV-6)	15
3 JUSTIFICATIVA	16
4 OBJETIVOS:	17
4.1 Objetivo Geral	17
4.2 Objetivos específicos.....	17
5 ARTIGO	18
RESUMO.....	18
ABSTRACT.....	19
5.1 INTRODUÇÃO	20
5.2 METODOLOGIA.....	21
5.2.1 Determinação do tipo de estudo	21
5.2.2 Determinação do tamanho da amostra	21
5.2.3 Coleta de amostras	21
5.2.4 Detecção de IgM do HHV-6	22
5.2.5 Interpretação de Resultados.....	22
5.2.6 Análises dos resultados.....	22

5.3 RESULTADOS	23
5.4 DISCUSSÃO	25
5.5 CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
ANEXOS	32
Anexo 1: Comitê de ética.....	32
Anexo 2: TCLE.....	33
Anexo 3: Instrução para publicação.....	36

RESUMO

O Herpesvírus humano 6 (HHV-6) é um vírus oportunista que tem tropismo por linfócitos-T; a primo-infecção ocorre geralmente na infância. Após a infecção primária o vírus permanece latente por toda a vida, podendo reativar-se quando o indivíduo se encontra imunocomprometido. A reativação pode resultar em grave infecção, podendo levar à morte. Em pacientes transplantados renais, a reativação viral pode resultar em perda do aloenxerto, pelo uso crônico de imunossupressores. A investigação para detectar a reativação do vírus é importante para o controle das doenças relacionadas à reativação. O objetivo do estudo é investigar a reativação do anticorpo IgM do HHV-6 em indivíduos imunocomprometidos submetidos a transplante renal no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Em um estudo transversal, foram colhidas 82 amostras de sangue de pacientes submetidos ao transplante renal. Após separação do plasma, este foi utilizado para a detecção qualitativa de anticorpos IgM do HHV-6 utilizando o HHV-6 IgM IFA kit (Biotrin, Ireland). Observou-se a presença do anticorpo IgM anti-HHV-6 em 78% dos pacientes transplantados renais. Não houve diferença significativa da prevalência de IgM anti-HHV-6 detectados em homens e mulheres; tampouco houve diferença significativa da prevalência de IgM anti-HHV-6 quando observada diferentes faixas etárias. Observou-se que o tempo pós-transplante influencia na prevalência de anticorpos IgM anti-HHV-6 no soro da população avaliada. O aumento da porcentagem da reativação viral nos pacientes de acordo com o tempo pós-transplante é reflexo do uso crônico de medicamentos imunossupressores necessários para manutenção do enxerto. Esses medicamentos fazem com que os pacientes fiquem vulneráveis a infecções oportunistas e suas complicações.

PALAVRAS- CHAVE: Herpesvírus Humano-6. Reativação Viral. Imunossupressão. Transplante Renal

ABSTRACT

Human herpesvirus 6 (HHV-6) is an opportunistic virus that has tropism by T-lymphocytes; the first infection usually occurs in childhood. After the primary infection, the virus remains latent throughout life, and can be reactivated when the individual is immunocompromised. Reactivation can result in severe infection and can lead to death. In renal transplant patients, viral reactivation may result in loss of allograft due to the chronic use of immunosuppressants. The detection of the virus reactivation is important for the control of reactivation-related diseases. Here, we investigated the reactivation of HHV-6 in immunocompromised individuals submitted to renal transplantation at the Hospital Universitario de Brasília (HUB). In a cross-sectional study, eighty-two blood samples were collected from patients submitted to renal transplantation. After plasma separation, it was used for the qualitative detection of HHV-6 IgM antibodies using the HHV-6 IgM IFA (Biotrin, Ireland) kit. Anti-HHV-6 IgM antibody was observed in 78% of renal transplant patients. There was no significant difference in the prevalence of anti-HHV-6 IgM detected in men and women; no significant difference in the prevalence of anti-HHV-6 IgM was observed in different age groups. It has been observed that post-transplant time influences the prevalence of anti-HHV-6 IgM antibodies in the serum of the population evaluated. The increase in the percentage of viral reactivation in patients according to the time after transplantation is a reflection of the chronic use of immunosuppressive drugs necessary for graft maintenance. The patients are vulnerable to opportunistic infections and their complications because the use of these drugs.

KEYWORDS: Human Herpesvirus-6. Viral Reactivation. Immunosuppression. Kidney Transplantation

LISTA DE ABREVIATURAS

CD4	Cluster of differentiation 4
CD46	Cluster of differentiation 46
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HCMV	Citomegalovirus humano
HHV-6	Herpesvirus humano 6
HHV-6A	Herpesvirus humano 6A
HHV-6B	Herpesvirus humano 6B
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
NM	Nanómetro
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Padrão de fluorescência para amostras positivas e negativas para a presença do anticorpo IgM anti-HHV-6-----	23
Figura 2- Porcentagem total de pacientes positivos para o IgM anti-HHV-6 -----	23
Figura 3- Porcentagem de pacientes positivos para o IgM anti-HHV-6 de acordo com gênero e faixa etária -----	24
Figura 4- Porcentagem de pacientes positivos para o IgM anti-HHV-6 de acordo com o tempo pós-transplante -----	24

1 INTRODUÇÃO

O Herpesvírus Humano-6 (HHV-6) é um membro da família Betaherpesviridae, constituído por DNA de fita dupla que mede 200 nm, envolvido por um nucleocapsídeo icosaédrico. Existem duas variantes, HHV-6A e HHV-6B (OBEID, 2011).

O HHV-6 tem tropismo por linfócitos-T, causa infecção em particular em CD4 e usa a molécula CD46 como seu receptor celular, além de ser um vírus oportunista. Sua infecção é assintomática, sendo habitual em crianças até os dois ou três anos de idade (G; N, 2015; SANTORO et al., 1999). Em adultos essa infecção ocorre com mais constância em imunocomprometidos, tendo uma grande relevância em receptores de transplantes renais (MASSIH; RAZONABLE, 2009) .

Em crianças o vírus geralmente causa exantema súbito, evidenciado com Rash Maculopapular e febre alta, doença comumente benigna (VIANA et al.,2002). Em indivíduos adultos saudáveis essa infecção é assintomática (G; N, 2015). Em imunocomprometidos pode causar doenças graves (MASSIH; RAZONABLE, 2009).

O DNA do vírus pode permanecer nas células mononucleares do sangue periférico, na saliva, no líquido cefalorraquidiano e principalmente no tecido linfóide em período de latência (G; N, 2015). Nesse período a expressão gênica viral é restringida e há um controle desse vírus pelo sistema imunológico. A reativação viral ocorre quando há imunossupressão, nessa fase o vírus passa para o estado lítico, replicando-se e espalhando-se pelas células do indivíduo (TRAYLEN et al., 2011).

Após o transplante renal o paciente possui diversos fatores de riscos relacionados a complicações infecciosas, inclusive a utilização permanente de medicamentos imunossupressores, representando uma relação direta com a ocorrência desses eventos (SILVA, 2015). Apesar do HHV-6 poder não estar associado a qualquer doença é reconhecido como um agente hospedeiro em imunocomprometidos, sobretudo receptores de transplantes, ocorrendo sua manifestação por meio da reativação viral (OBEID, 2011).

Os efeitos do HHV-6 em transplantados podem ser diretos, como: Doença febril, com ou sem erupção cutânea, mielossupressão, hepatite, pneumonia e doenças neurológicas, e efeitos indiretos, como: Exacerbação de citomegalovírus, maior gravidade do vírus da hepatite C e risco aumentado de outras infecções oportunistas, como infecções fúngicas (OBEID, 2011).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Transplante Renal como alternativa para lesão renal crônica

As lesões renais crônicas são ligadas a alta morbidade e mortalidade em nível global, por levar a falência do órgão. Existem algumas patologias associadas a essa condição, como a nefropatia diabética e hipertensiva, a lesão glomerular, a doença renal policística, e a nefrite tubulointersticial (BAO et al., 2018).

O transplante se tornou o tratamento de escolha para diversas circunstâncias de falências de órgãos e vem atingindo melhores resultados. Além disso, o transplante tem se tornando cada vez mais seguro, pois há um progresso constante na área médica de diagnóstico e terapia, melhor escolha de medicamentos imunossupressores, antimicrobianos, entre outros (FARIA et al., 2008).

O transplante renal foi um dos precursores na fundamentação dos procedimentos de transplantes de órgãos. Este procedimento é o melhor recurso para os pacientes que sofrem de insuficiência renal crônica terminal e o que traz maior benefício para o paciente, diminuindo a sua morbidade e a mortalidade (MANFRO; CARVALHAL, 2003; ORLANDI et al., 2015).

O ponto fundamental desse procedimento é a anulação da alternativa de perda do enxerto. Apesar da vantagem que o transplante de órgão trás a vida do paciente, existe um risco dessa perda, destacando a necessidade permanente da utilização de imunossupressores para a modulação do sistema imunológico e assim a manutenção da funcionalidade do órgão (FUCHS; COUSTAN, 2007; ORLANDI et al., 2015).

2.2 Sistema imunológico e rejeição do enxerto

O sistema imunológico defende o corpo tanto contra microrganismos que geram infecções quanto contra elementos estranhos não infecciosos. O reconhecimento de alguma dessas substâncias ativa esse sistema ⁷, que protege o organismo contra antígenos alheios, patogênicos ou não (FARIA et al., 2008).

Os antígenos do aloenxerto podem desencadear uma extensa resposta imunológica, que resulta na rejeição do órgão transplantado, exceto se o doador e o receptor forem semelhantes geneticamente. A rejeição do aloenxerto renal é uma das complicações mais relevantes para pacientes transplantados renais (FARIA et al., 2008).

A rejeição do aloenxerto indica redução da função do enxerto acometido pelo sistema imunológico do receptor em razão dos antígenos do doador (CRISTINA et al., 2005). A rejeição pode ser se classificada segundo alguns parâmetros. Quando há divergência de compatibilidade do doador e receptor que é reconhecida antes do transplante, há uma rejeição hiperaguda ou citotóxica. O paciente pode ter uma rejeição logo após os procedimentos, denominada rejeição aguda, sendo essa rejeição reversível. Além de poder haver uma rejeição meses e até anos após o transplante (rejeição crônica), pode ocorrer lesões no órgão transplantado que geralmente são irreversíveis (SILVA, 2015).

O transplante ativa diversas vias de imunidade celular e humoral específicas e não específicas. Os linfócitos T estão associados diretamente a rejeição de transplantes. Por exemplo, os linfócitos T CD4+, agem como um mecanismo de controle de rejeição de enxertos e prevenção da autoimunidade. Além desse componente, muitos outros estão associados a rejeição, como: Componentes inflamatórios, citocinas pró- inflamatórias, quimiocinas, moléculas de adesão, entre outros (FARIA et al., 2008).

A rejeição pelo sistema imunológico é o motivo primário para a perda do órgão transplantado, assim o paciente deve fazer uso de medicamentos imunossupressores pós-transplante renal para evitar esse evento (DE ARRUDA; RENOVATO, 2012).

2.3 Medicamentos Imunossupressores

O sucesso do transplante renal nos últimos anos está atrelado ao uso de medicamentos imunossupressores, que são responsáveis para evitar e tratar a rejeição do órgão transplantado. O paciente transplantado possui sua singularidade em relação ao uso de imunossupressores. Hoje é possível atender individualmente o paciente pela ampla disponibilidade de medicamentos no mercado, cada vez mais potentes e seletivos (DE ARRUDA; RENOVATO, 2012).

No transplante de órgão sólidos ocorre a indução da imunossupressão, tratamento profilático para prevenção da rejeição celular aguda, na fase inicial e a manutenção da imunossupressão na fase tardia ou para a imunossupressão para o tratamento da rejeição de órgãos. Alguns dos medicamentos utilizados para imunossupressão são, Metilprednisolona, Prednisolona, Timoglobulina, Tacrolimus, Micofelanato Mofetila, Sirolimus, Azatioprina, entre outros. O tratamento

medicamentoso tem por objetivo uma maior qualidade e longevidade do enxerto (FUCHS; COUSTAN, 2007).

A sobrevivência pós-transplante aumentou pela reformulação de protocolos de medicamentos e redefinição da terapia. Os pacientes transplantados possuem a necessidade de múltiplos tratamentos terapêuticos e profiláticos individualizados, em razão dos diferentes perfis de metabolização, absorção, genótipos e comorbidades que alteram a farmacocinética. Assim o paciente transplantado deve ser monitorado constantemente em relação a dosagem sanguínea de drogas. Deve atentar-se às concentrações altas do fármaco no sangue e sua flutuação e assim ajustar a dose (ZARRINPAR et al., 2016).

A individualização da dosagem dos fármacos através desse ajuste é importante na prática clínica. Tacrolimus é um dos principais medicamentos utilizados como imunossupressores para pacientes transplantados. A subdosagem do tacrolimus pode resultar em sub imunossupressão podendo ocorrer rejeição aguda do órgão. A sobredosagem coloca o paciente em risco de neuro e nefrotoxicidade (ZARRINPAR et al., 2016).

Dados mostram que os pacientes transplantados possuem disciplina com o uso da medicação imunossupressora, introduzindo-os ao seu dia-a-dia. Para tal, estratégias para a excelência do tratamento devem ser traçadas, como o ajuste do medicamento aos compromissos dos pacientes, organização dos medicamentos, entre outros (SILVA, 2015).

Os imunossupressores são determinantes para o sucesso do transplante de órgãos e para sua funcionalidade. Não existe uma terapia modelo para evitar a rejeição do aloenxerto, porém uma estratégia válida é a combinação de imunossupressores com mecanismos de ação distintos para potencializar a ação desses medicamentos (FUCHS; COUSTAN, 2007).

2.4 Microrganismos oportunistas e reativação viral

A modulação do sistema imunológico, principalmente nos primeiros dias após o transplante é um dos principais fatores de risco para complicações infecciosas. Essas complicações refletem em significativa causa de morbidade e mortalidade pós-transplante. Essa ocorrência pode suceder-se tanto por reativação de microrganismos que o paciente já foi exposto em algum momento de sua vida quanto por condições socioeconômicas, hábitos higiênicos, região geográfica que o

paciente se encontra, entre outros (SOUSA et al., 2010).

Além de eventos infecciosos por microrganismos oportunistas, pelo uso prolongado de medicamentos imunossupressores, o uso contínuo dessas substâncias pode oferecer riscos para o paciente. As patologias mais comuns de serem observadas são: alterações no sistema nervoso, nefro toxicidade, hepatotoxicidade, supressão medular, entre outras patologias (SILVA, 2015).

As infecções por microorganismos oportunistas são de grande significância para a clínica pois são bastantes recorrentes (infecções bacterianas, fúngicas e virais) com risco de levar o paciente a sepse e até mesmo a morte. Essas infecções ocorrem com mais frequência nos primeiros momentos pós-transplante, pois as doses de imunossupressores são maiores (SILVA, 2015).

Apesar dessa frequência aumentada alguns dias posterior ao procedimento, não se pode excluir a possibilidade da ocorrência dessas infecções ao longo de toda a vida do receptor do enxerto pela utilização permanente desta medicação (SOUSA et al., 2010).

Sousa, Sirlei Regina de et al., 2010 aponta que a incidência de infecção é aumentada nos primeiros meses de transplante e está relacionada com o manejo principalmente da dose dos medicamentos imunossupressores. Nos primeiros meses a maior causa de infecção é hospitalar; entre o segundo e sexto mês destacam-se as infecções oportunistas por vírus e fungos; e a partir do sexto mês predominam-se infecções comunitárias. Taminato, Mônica et al., 2015 concluiu que os receptores de rins de doador falecido apresentam 20% maior risco para o desenvolvimento de infecções. O manejo dessas complicações é fundamental para reduzir a incidência de morbidade e mortalidade nessa população (TAMINATO et al., 2015).

A evolução e o aumento do transplante de órgãos e o ajuste da imunossupressão para a manutenção desse procedimento aumentou o risco de complicações infecciosas por reativação viral (KUWAHARA-OTA et al., 2018). A infecção primária viral pode ocorrer na infância ou a qualquer momento da vida do indivíduo. Por serem acelulares os vírus necessitam de células para reproduzirem-se, sendo assim a transmissão ocorre por contato com fluidos ou órgãos contaminados (saliva, urina, transferência placentária, transfusão sanguínea, transplante de órgãos sólidos, transplante de células tronco hematopoiéticas, entre outros). Após a infecção primária o vírus permanece latente em células específicas

do corpo, podendo ser reativado em caso de imunossupressão (DE KEYZER et al., 2011).

2.5 Herpesvírus humano 6 (HHV-6)

O HHV-6 é um agente infeccioso que comumente acomete crianças, estando associado a doenças infantis; a primo infecção ocorre geralmente na infância. Após a infecção primária o vírus permanece latente nos linfócitos, monócitos e com baixa carga viral em outras células e tecidos do indivíduo por toda a sua vida, podendo reativar-se na fase adulta quando o indivíduo se encontra em imunossupressão. Essa situação de reativação pode resultar em grave infecção, podendo levar à morte. No caso de pacientes transplantados renais, a reativação viral pode resultar em perda do aloenxerto (KUWAHARA-OTA et al., 2018).

A infecção por esse microorganismo é comum após o transplante de órgãos sólidos¹⁷. Lautenschlager I. et al., 2012 cita a particularidade do HHV-6 integrar-se no cromossomo do hospedeiro com uma possibilidade de uma maior taxa de infecção bacteriana e perda do aloenxerto renal (V; RAZONABLE LAUTENSCHLAGER, I., & RAZONABLE, R. R., 2012).

O HHV-6 é linfotrópico e replica nos linfócitos T CD4+, usando moléculas CD46 como seu receptor celular. O HHV-6 infecta outros tipos de células, como monócitos e macrófagos, mastócitos, fibroblastos e células de origem endotelial ou epitelial. Além de infectar alguns tipos de células, o HHV-6 pode infectar tecido como o cérebro, glândulas salivares, amígdalas, pulmão, rins e fígado (OBEID, 2011).

Obeid E Obeid., 2011 cita a maior taxa de reativação do HHV-6 maior em receptores de transplante que receberam anti-CD3 (globulina antitimócito) utilizada para tratamento da rejeição (OBEID, 2011). Com isso, infere-se que o medicamento imunossupressor está relacionado com o tipo de infecção e a sua gravidade.

É relatado que que mais da metade de adultos em países desenvolvidos possuem esse vírus e de 80 a 100% da população em países em desenvolvimento estão infectados com o HHV-6. A infecção é geralmente assintomática em pacientes saudáveis. Em receptores de órgão sólidos apesar da taxa reativação, reativação viral ser alta, apenas 1 % dos pacientes terão manifestações clínicas (V; RAZONABLE LAUTENSCHLAGER, I. & RAZONABLE, R. R., 2012; MOINI; SCHILSKY; TICHY, 2015).

3 JUSTIFICATIVA

O HHV-6 é considerado um importante agente patogênico em pacientes imunocomprometidos, principalmente quando se trata de pacientes receptores de aloenxertos renais, destacando-se a necessidade da utilização permanente de imunossupressão. A imunossupressão e sua modulação apresentam relação direta com a incidência e a severidade de agentes infecciosos, como o HHV-6. Por conta desses fatores a incidência da infecção por esse vírus pode ser significativa e detectável nessa população. A investigação mais aprofundada para detectar a reativação do vírus é importante para o controle das doenças relacionadas à reativação.

Os indivíduos que fazem uso de imunossupressores, principalmente nos primeiros períodos após o transplante, por haver administração de doses maiores desses medicamentos, estão vulneráveis a reativação do HHV-6 que se encontra latente, podendo causar quadros clínicos comprometedores, diversas síndromes, inflamações, interações com outros vírus, mielite, hepatite, rejeição do aloenxerto e até mesmo morte do paciente. É importante o estudo aprofundado da reativação viral, dos seus resultados e a problemática na vida do paciente, assim como a prevalência dos HHVs de forma geral, em pacientes transplantados renais, para melhorar o manejo e a moderação dessas infecções.

4 OBJETIVOS:

4.1 Objetivo Geral

Investigar a reativação do HHV-6 em indivíduos imunocomprometidos submetidos a transplante renal no Hospital Universitário de Brasília.

4.2 Objetivos específicos

Identificar pacientes submetido a transplante renal do Hospital Universitário de Brasília que possuem HHV-6 ativado e levantar dados do prontuário dos pacientes (Sexo, idade, data do transplante e medicamentos utilizados);

Descrever a partir da avaliação sorológica o perfil dos pacientes com a presença do IgM anti-HHV-6 no que passaram por transplante renal;

Analisar a relação da presença do IgM com o sexo, faixa etária e tempo pós-transplante.

5 ARTIGO

Título: Prevalência do herpesvírus humano 6 em pacientes transplantados renais

Título em Inglês: Prevalence of human herpesvirus 6 in kidney transplant recipients

Autores: Ananda Kadja Cunegundes Santos Barbosa¹; Daiani Cristina Cilião Alves²; Claudia Simões Cavalcante de Albuquerque Bezerra³; Gustavo Henrique Soares Takano^{3,4}; Giuseppe Cesare Gatto³; Rodrigo Haddad^{1,3,5}, Svetoslav Nanev Slavov⁶

¹Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia - UnB/FCE;

²Centro Universitário Euramericanos - UNIEURO;

³Hospital Universitário de Brasília- HUB-EBSERH;

⁴Fundação Hemocentro de Brasília;

⁵Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília

⁶Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto

RESUMO

O Herpesvírus Humano 6 (HHV-6) é um vírus oportunista que tem tropismo por linfócitos-T; a primo-infecção ocorre geralmente na infância. Após a infecção primária o vírus permanece latente por toda a vida, podendo reativar-se quando o indivíduo se encontra imunocomprometido. A reativação pode resultar em grave infecção, podendo levar à morte. Em pacientes transplantados renais, a reativação viral pode resultar em perda do aloenxerto, pelo uso crônico de imunossupressores. A investigação para detectar a reativação do vírus é importante para o controle das doenças relacionadas à reativação. O objetivo do estudo é investigar a reativação do anticorpo IgM do HHV-6 em indivíduos imunocomprometidos submetidos a transplante renal no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Em um estudo transversal, foram colhidas 82 amostras de sangue de pacientes submetidos ao transplante renal. Após separação do plasma, este foi utilizado para a detecção qualitativa de anticorpos IgM do HHV-6 utilizando o HHV-6 IgM IFA kit (Biotrin, Ireland). Observou-se a presença do anticorpo IgM anti-HHV-6 em 78% dos

pacientes transplantados renais. Não houve diferença significativa da prevalência de IgM anti-HHV-6 detectados em homens e mulheres; tampouco houve diferença significativa da prevalência de IgM anti-HHV-6 quando observada diferentes faixas etárias. Observou-se que o tempo pós-transplante influencia na prevalência de anticorpos IgM anti-HHV-6 no soro da população avaliada. O aumento da porcentagem da reativação viral nos pacientes de acordo com o tempo pós-transplante é reflexo do uso crônico de medicamentos imunossupressores necessários para manutenção do enxerto. Esses medicamentos fazem com que os pacientes fiquem vulneráveis a infecções oportunistas e suas complicações.

PALAVRAS- CHAVE: Herpesvírus Humano-6. Reativação Viral. Imunossupressão. Transplante Renal

ABSTRACT

Human herpesvirus 6 (HHV-6) is an opportunistic virus that has tropism by T-lymphocytes; the first infection usually occurs in childhood. After the primary infection, the virus remains latent throughout life, and can be reactivated when the individual is immunocompromised. Reactivation can result in severe infection and can lead to death. In renal transplant patients, viral reactivation may result in loss of allograft due to the chronic use of immunosuppressants. The detection of the virus reactivation is important for the control of reactivation-related diseases. Here, we investigated the reactivation of HHV-6 in immunocompromised individuals submitted to renal transplantation at the Hospital Universitario de Brasília (HUB). In a cross-sectional study, eighty-two blood samples were collected from patients submitted to renal transplantation. After plasma separation, it was used for the qualitative detection of HHV-6 IgM antibodies using the HHV-6 IgM IFA (Biotrin, Ireland) kit. Anti-HHV-6 IgM antibody was observed in 78% of renal transplant patients. There was no significant difference in the prevalence of anti-HHV-6 IgM detected in men and women; no significant difference in the prevalence of anti-HHV-6 IgM was observed in different age groups. It has been observed that post-transplant time influences the prevalence of anti-HHV-6 IgM antibodies in the serum of the population evaluated. The increase in the percentage of viral reactivation in patients according to the time after transplantation is a reflection of the chronic use of

immunosuppressive drugs necessary for graft maintenance. The patients are vulnerable to opportunistic infections and their complications because the use of these drugs.

KEYWORDS: Human Herpesvirus-6. Viral Reactivation. Immunosuppression. Kidney Transplantation

5.1 INTRODUÇÃO

Os Herpesvírus Humano 6 (HHV-6) é um vírus da Família Betaherpesviridae de 200 nm de diâmetro, com genoma constituído por DNA de dupla fita envolvido por um nucleocapsídeo icosaédrico (1,2). O HHV-6 foi isolado pela primeira vez em linfócitos no sangue periférico de pacientes imunocomprometidos em 1986. O vírus permanece latente nos tecidos linfoides e afeta em particular os linfócitos T CD4 por meio da molécula CD 46 como seu receptor celular (2). Apesar de ser linfotrópico, o vírus pode afetar outras células do corpo, como monócitos, macrófagos, células endoteliais e células epiteliais. É dividido em 2 subtipos A (HHV-6A) e B (HHV-6B) e se diferenciam por possuírem características imunológicas, biológicas e moleculares distintas (3). O subtipo B é o que mais tem importância clínica em humanos, causa exantema súbito, e é o mais comum em receptores de transplante (5).

(4). A infecção primária com o HHV-6 ocorre geralmente na infância, pode permanecer latente no indivíduo por um longo período e reativa quando o indivíduo se encontra imunocomprometido. O HHV-6, como outros tipos de Herpesvírus alternam seu ciclo entre latente e lítico nas células hospedeiras infectadas, persistindo durante toda a vida do hospedeiro (7,8).

No estado de latência a expressão gênica viral é altamente restringida devido ao controle pelo sistema imunológico, com limitação na expressão de proteínas virais. O vírus latente pode ser reativado passando ao estado lítico. Neste estado ocorre a expressão de proteínas virais a partir do genoma do vírus latente e replicação deste genoma, levando a replicação viral e lise celular. O processo de reativação viral ocorre quando a imunidade do indivíduo é comprometida, e está associado a vários fatores como estresse, alterações físicas (febre, menstruação, exposição a luz solar) e imunossupressão (6,7,8).

A terapia imunossupressora após o transplante torna o transplantado propenso a uma variedade de infecções. Esse vírus é comum após o transplante de

órgãos sólidos pois a imunossupressão após o transplante renal apresenta riscos para infecções oportunistas, reativação e reinfecção. A infecção pelo HHV-6 em pacientes imunossuprimidos pode ser uma ameaça à vida (2,3,9). Assim, o presente estudo avaliou a presença de um marcador de reativação do HHV-6 (IgM) em pacientes transplantados renais, e relacionou a prevalência de reativação com a idade, sexo e tempo-pós transplante.

5.2 METODOLOGIA

5.2.1 Determinação do tipo de estudo

O presente estudo é do tipo transversal o qual todas as medições foram feitas em um único momento, não existindo, portanto, período de seguimento.

5.2.2 Determinação do tamanho da amostra

O estudo foi realizado no Hospital Universitário de Brasília, que dentre seus serviços, realiza o transplante renal. No momento deste estudo o hospital acompanhava 280 transplantados renais. Com o auxílio de uma calculadora epidemiológica (<http://www.winepi.net>) (DE BLAS, 2006) foi realizado o cálculo amostral para determinação do número mínimo de amostras a serem utilizadas. Para este cálculo foi utilizado um intervalo de confiança de 90% e erro amostral de 5%. A prevalência mínima esperada utilizada foi de 10%, baseado em resultado de um estudo com indivíduos saudáveis (OBEID, 2011). Assim, observou-se que havia necessidade de coletar amostras de pelo menos 73 pacientes.

5.2.3 Coleta de amostras

Para a coleta de amostras o projeto foi aprovado no comitê de ética do HUB e no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), CAAE 83811718.8.0000.8093, submetido em 23/05/2018 (ANEXO 1). Os indivíduos foram recrutados no HUB, no momento da realização de exame de rotina de dosagem de imunossupressores. Todos os indivíduos incluídos no trabalho eram maiores de 18 anos. Após aplicação do TCLE, amostras de sangue de 82 pacientes (29 pacientes do sexo feminino e 53 pacientes do sexo masculino) submetidos a transplante renal no HUB foram coletadas, no período de junho de 2018 até outubro de 2018. Para tal, 5 mL de sangue total foram coletados em tubo a vácuo contendo EDTA (Vacuette, Greiner Bio-One, Americana,

São Paulo, Brasil). As amostras foram centrifugadas a 2.000 rpm, o plasma foi separado e estocado a -20°C até o momento do uso. Os pacientes foram convidados por meio de TCLE, para manifestação clara de concordância com a participação da pesquisa. As amostras foram enviadas a Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, para análise sorológica.

5.2.4 Detecção de IgM do HHV-6

Todas as amostras foram previamente tratadas para a retirada de IgG e evitar reações falso positivas. Para tal, as amostras foram diluídas em adsorvente de IgG na proporção 1:20. Essa mistura foi incubada

da por 15 minutos a temperatura ambiente, centrifugada a 10.000 rpm durante 2 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, a presença do anticorpo IgM anti-HHV-6 foi observada por ensaio de imunofluorescência utilizando-se o kit HHV-6 IgM IFA kit (Biotrin, Irlanda), de acordo com as recomendações do fabricante.

5.2.5 Interpretação de Resultados

Para a leitura das lâminas foi utilizado o microscópio de imunofluorescência Axioscope 2 Plus (ZEISS, Oberkochen, Alemanha), com uso do filtro de excitação de 465nm e filtro de barreira de 515nm e aumento de 40X. Seguindo as recomendações do fabricante do kit HHV-6 IgM IFA kit (Biotrin, Ireland) foram consideradas como amostras negativas para anticorpos IgM de HHV-6 aquelas que não apresentaram marcação fluorescente de células infectadas; as amostras foram consideradas positivas para a presença de anticorpos de HHV-6, apenas quando se observou a fluorescência em verde brilhante (Figura 1).

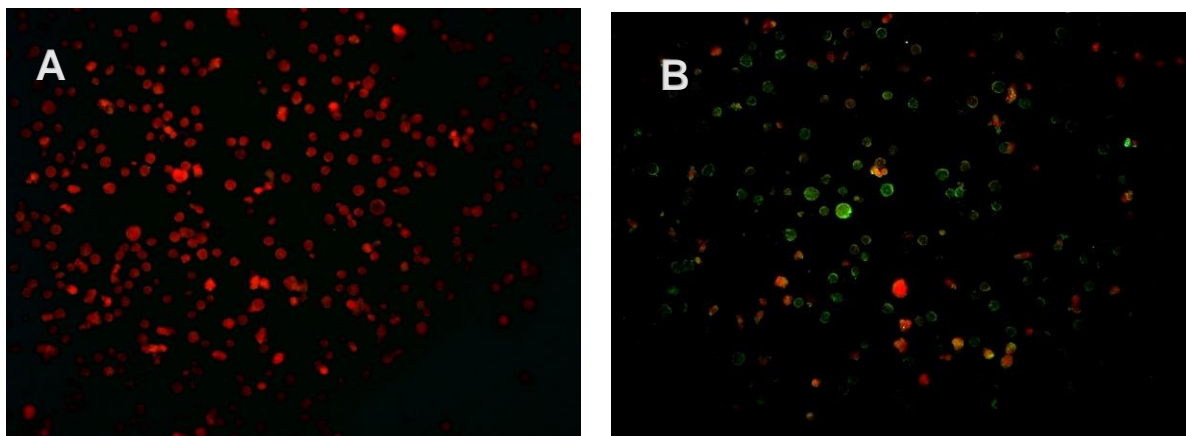
5.2.6 Análises dos resultados

Foram coletados dados como idade, sexo, tempo de transplante dos prontuários dos pacientes que participaram da pesquisa. Os dados e análise sorológica foram comparados e submetidos a análises estatísticas. Para a avaliação da relação entre positividade e sexo foi utilizado o Teste Exato de Fisher, houve associação se $p < 0,05$. Para avaliação da relação entre a positividade e faixas etárias ou tempos pós-transplante foi utilizado teste de qui-quadrado, e os resultados foram considerados positivos se $p < 0,05$.

5.3 RESULTADOS

Inicialmente a reação de imunofluorescência foi padronizada utilizando-se controles positivos e negativos presentes no kit.

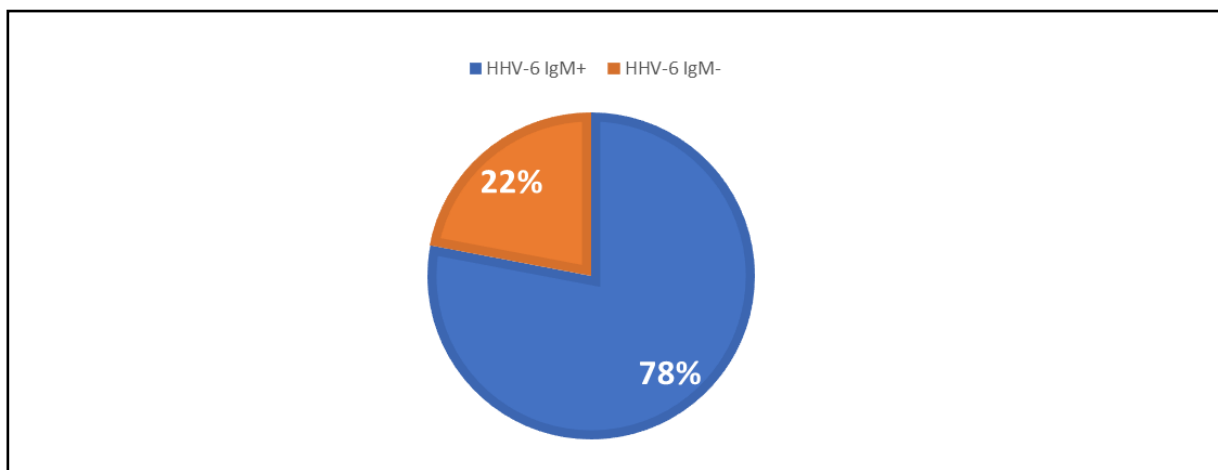
Figura 1: Fluorescência de amostras negativas e positivas para a presença do anticorpo IgM anti-HHV-6



(1) Fluorescência de amostra negativa para IgM de HHV-6 no aumento de 40 X; (B) Fluorescência de amostra positiva para IgM de HHV-6 no aumento de 40 X. Fonte: Autoral

Observou-se a presença do anticorpo IgM anti-HHV-6 em 78% dos pacientes transplantados renais.

Figura 2: Porcentagem total de pacientes positivos para o IgM anti-HHV-6

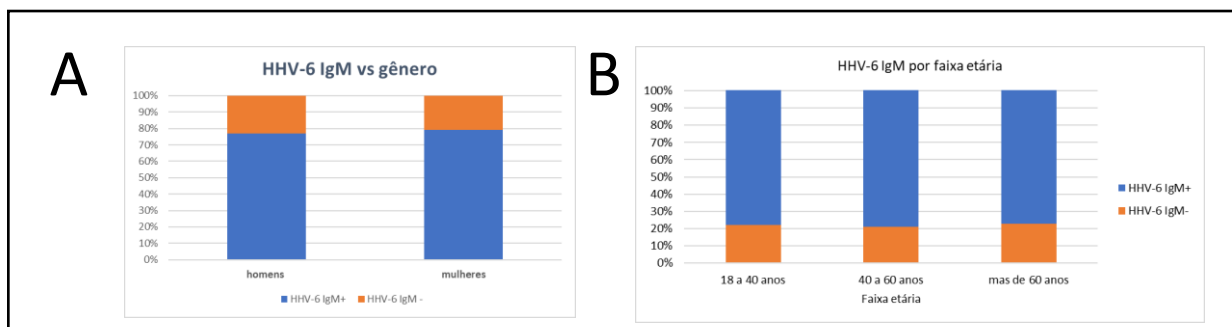


Fonte: Autoral

Não houve diferença significativa da prevalência de IgM anti-HHV-6 detectados entre homens e mulheres ($p=1,000$), tampouco houve diferença

significativa da prevalência de IgM anti-HHV-6 quando observada diferentes faixas etárias ($p=0,9913$).

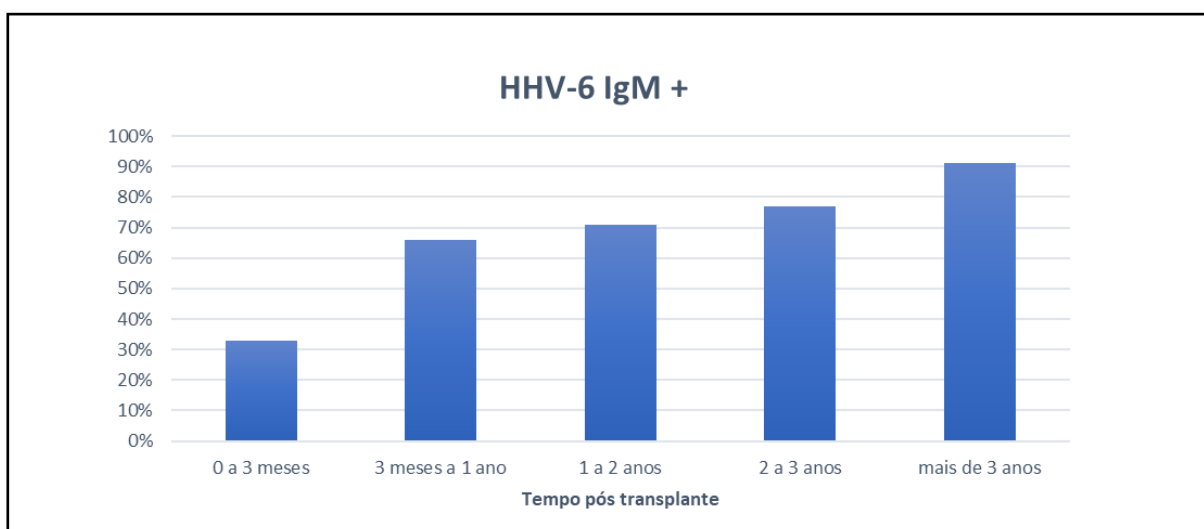
Figura 3: porcentagem de pacientes positivos para o IgM anti-HHV-6 de acordo com gênero e faixa etária.



(A) gênero; (B) faixa etária. Fonte: Autoral

Entretanto, observou-se que o tempo pós-transplante influencia na prevalência de anticorpos IgM anti-HHV-6 no soro da população avaliada, uma vez que houve um aumento gradativo da porcentagem de pacientes que apresentaram o anticorpo pesquisado de acordo com tempo pós-transplante $p=0,0008$.

Figura 4: Porcentagem de pacientes positivos para o IgM anti-HHV-6 de acordo com o tempo pós-transplante.



Fonte: Autoral

5.4 DISCUSSÃO

Anticorpos IgM anti-HHV-6 são os primeiros marcadores sorológicos da infecção pelo HHV-6 e podem ser detectados no sangue após 5 a 6 dias do aparecimento dos sintomas clínicos; atingem níveis máximos de 2 a 3 semanas e desaparecem dentro de 2 meses. O reaparecimento do IgM anti-HHV-6 é resultado da reativação viral. Os indivíduos que se encontram com a imunidade comprometida estão em risco de reativação do HHV-6. Assim, os pacientes transplantados renais pelo uso crônico, variado e múltiplo de imunossupressores podem ter reativações constantes de microorganismos oportunistas como HHV-6, uma vez contaminado (4).

No presente estudo, foi observado a presença de IgM anti-HHV-6 em 78 % dos pacientes estudados, e não houve diferença entre a presença do anticorpo entre homens e mulheres e entre as diferentes faixas etárias estudadas. Estudos estimam que em países desenvolvidos metade da população está infectada pelo HHV-6 e em países em desenvolvimento entre 80 e 100% da população estão infectadas com esse vírus (4,6). Assim, é esperado que no Brasil grande parte da população já tenha tido contato com o HHV-6, e a presença do anticorpo IgM nos transplantados renais pode ser resultado de um processo de reativação. Por outro lado, a primoinfecção não pode ser descartada, uma vez que há relatos de transmissão do HHV-6 pelo órgão transplantado (9). Em linha, há estudos que mostram que a reativação do HHV-6 ocorre na grande maioria dos pacientes transplantados renais (2). Porém, um estudo semelhante de prevalência de HHV-6 em transplantados renais na Arábia Saudita mostrou que somente 4 amostras (2,7%) dentre 145 pacientes com Imunoglobulina G positiva para HHV-6 foram positivas para IgM (5). Estas diferenças podem ser resultado de diferentes tratamentos ou localização geográfica do estudo.

A avaliação da presença do IgM anti-HHV6 de acordo com o tempo pós-transplante demonstrou que quanto maior o tempo de transplante maior a quantidade de indivíduos com presença de IgM anti-HHV-6 no soro. Os pacientes submetidos a transplante renal devem inserir a terapia medicamentosa no cotidiano, de forma permanente, durante toda a vida, para manter a funcionalidade do rim e reduzir o risco de rejeição. Como consequência, a utilização de imunossupressores pode resultar em reativação viral, como o HHV-6 (11). Assim, o tempo pós-transplante está diretamente relacionado ao tempo de uso de imunossupressores.

Logo, esse resultado reflete a influencia do uso de imunossupressores na possível reativação do HHV-6 nos indivíduos estudados.

A infecção pelo HHV-6 é frequentemente assintomática, mas a reativações podem causar febre, erupção cutânea, trombocitopenia, leucopenia, pneumonia, hepatite, pancreatite, colite, encefalite, meningoencefalite, até supressão prolongada da medula óssea. Apesar da grande maioria dos pacientes transplantados renais apresentar a reativação do HHV-6, somente 1% apresentam sintomas clínicos (2). O HHV-6 também pode modular o sistema imunológico além de poder aumentar os efeitos de outras infecções. Há evidências crescentes de reativação simultânea de outros microorganismos com o HHV-6. É sugerido que a reativação do HHV-6 ocorre mais cedo do que o citomegalovírus humano (HCMV), um outro vírus que frequentemente é reativado em pacientes transplantados. Essa observação pode indicar que o HHV-6 pode exercer um papel na reativação do HCMV por indução de imunossupressão ou por interação com o próprio HCMV (2,9).

A reativação viral progressiva nos pacientes transplantados renais de acordo com o tempo é reflexo do uso crônico de medicamentos imunossupressores necessários para manutenção do enxerto; esses medicamentos fazem com que os pacientes fiquem cada vez mais vulneráveis a infecções oportunistas e suas complicações (1,2).

5.5 CONCLUSÃO

A prevalência de pacientes que possuíam anticorpo IgM para HHV-6 foi de 78 %. Não houve diferença significativa da prevalência de IgM anti-HHV-6 detectados entre homens e mulheres ($p=1,000$), tampouco houve diferença significativa da prevalência de IgM anti-HHV-6 quando observada diferentes faixas etárias ($p=0,9913$). Observou-se que o tempo pós-transplante influencia na prevalência de anticorpos IgM anti-HHV-6 no soro da população avaliada, uma vez que houve um aumento gradativo da porcentagem de pacientes que apresentaram o anticorpo pesquisado de acordo com tempo pós-transplante $p=0,0008$

Estudos mais aprofundados e com exames mais específicos para cada subtipo de HHV torna-se importante. Além disso, o manejo de medicamentos imunossupressores e o estudo de profilaxias para evitar reativações principalmente em pacientes em estado crítico é essencial para a manutenção do enxerto e para o aumento da qualidade de vida do paciente transplantado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Artigo

1. Whitley RJ. Herpesviruses. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8157/>
2. V I, Razonable Lautenschlager, I., & Razonable, R. R. (2012). Human herpesvirus-6 infections in kidney, liver, lung, and heart transplantation: Review. Transplant International, 25(5), 493–502. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01443.x> RR. Human herpesvirus-6 infections in kidney, liver, lung, and heart transplantation: Review. Transpl Int. 2012;25(5):493–502.
3. Lempinen M, Halme L, Arola J, Honkanen E, Salmela K, Lautenschlager I. HHV-6B is frequently found in the gastrointestinal tract in kidney transplantation patients. Transpl Int. 2012;25(7):776–82.
4. G T, N Y. Prevalence of Human Herpes Virus 6 (HHV-6) in Patients with Hemodialysis. J Infect Dis Ther [Internet]. 2015;03(04):3–7. Available from: <http://www.esciencecentral.org/journals/prevalence-of-human-herpes-virus-6-hhv6-in-patients-with-hemodialysis-2332-0877-1000224.php?aid=59209>
5. Obeid OE. Prevalence of human herpes virus 6 (HHV-6) antibodies and viral DNA in Saudi renal transplant recipients. Res J Microbiol. 2011;2(June):159–62.
6. Hau PM, Deng W, Jia L, Yang J, Tsurumi T, Chiang AKS, et al. Role of ATM in the Formation of the Replication Compartment during Lytic Replication of Epstein-Barr Virus in Nasopharyngeal Epithelial Cells. J Virol [Internet]. 2015;89(1):652–68. Available from: <http://jvi.asm.org/lookup/doi/10.1128/JVI.01437-14>
7. Frappier L. Regulation of Herpesvirus Reactivation by Host MicroRNAs. J Virol [Internet]. 2015;89(5):2456–8. Available from: <http://jvi.asm.org/lookup/doi/10.1128/JVI.03413-14>

8. Traylen CM, Patel HR, Fondaw W, Mahatme S, Williams JF, Walker LR, et al. Virus reactivation: A panoramic view in human infections. *Future Virol.* 2011;6(4):451–63.

9. Csoma E, Mészáros B, Gáll T, Asztalos L, Kónya J, Gergely L. Dominance of variant A in human herpesvirus 6 viraemia after renal transplantation. *Virol J* [Internet]. 2011;8(1):403. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3166939&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

10. Massih RCA, Razonable RR. Human herpesvirus 6 infections after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009;15(21):2561

11. de Arruda GO, Renovato RD. Drug utilization in renal transplant patients: medication practices and representations [Portuguese]. *Rev Gauch Enferm* [Internet]. 2012;33(4):157–64. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=2012096830&site=ehost-live>

Introdução e Revisão bibliográfica

- CRISTINA, E. et al. Monitorização Molecular da Rejeição de Transplantes Renais. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2005.
- DE ARRUDA, G. O.; RENOVATO, R. D. Drug utilization in renal transplant patients: medication practices and representations [Portuguese]. *Revista Gaucha de Enfermagem*, v. 33, n. 4, p. 157–164, 2012.
- DE KEYZER, K. et al. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: A clinician's update. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 58, n. 1, p. 118–126, 2011.
- FARIA, B. A. et al. Ação dos linfócitos T regulatórios em transplantes T regulatory lymphocytes action in transplants. 2008.
- FUCHS, K. M.; COUSTAN, D. R. Immunosuppressant Therapy in Pregnant Organ Transplant Recipients. *Seminars in Perinatology*, v. 31, n. 6, p. 363–371, 2007.
- G, T.; N, Y. Prevalence of Human Herpes Virus 6 (HHV-6) in Patients with Hemodialysis. *Journal of Infectious Diseases & Therapy*, v. 03, n. 04, p. 3–7, 2015.
- KUWAHARA-OTA, S. et al. Human herpesvirus-6 pneumonitis in a patient with follicular lymphoma following immunochemotherapy with rituximab. *Infection and Drug Resistance*, v. 11, p. 701–705, 2018.
- MANFRO, R. C.; CARVALHAL, G. F. Simpósio sobre transplantes-Transplante renal. *revista AMRIGS*, v. 015, n. 1, p. 14–19, 2003.
- MASSIH, R. C. A.; RAZONABLE, R. R. Human herpesvirus 6 infections after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, v. 15, n. 21, p. 2561–2569, 2009.
- MOINI, M.; SCHILSKY, M. L.; TICHY, E. M. Review on immunosuppression in liver transplantation. v. 7, n. 10, p. 1355–1368, 2015.

- OBEID, O. E. Prevalence of human herpes virus 6 (HHV-6) antibodies and viral DNA in Saudi renal transplant recipients. *Research Journal of Microbiology*, v. 2, n. June, p. 159–162, 2011.
- ORLANDI, P. F. et al. Long-term outcomes of elderly kidney transplant recipients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 37, n. 2, p. 212–220, 2015.
- SANTORO, F. et al. CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. *Cell*, v. 99, n. 7, p. 817–827, 1999.
- SILVA, H. Hortelinda Amélia Rodrigues da Silva O PACIENTE TRANSPLANTADO E A IMUNOSSUPRESSÃO Universidade Fernando Pessoa Porto, 2015. 2015.
- SOUSA, S. R. DE et al. [Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation]. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, v. 32, n. 1, p. 75–82, 2010.
- TAMINATO, M. et al. Prevalence of infection in kidney transplantation from living versus deceased donor: Systematic review and meta-analysis. *Revista da Escola de Enfermagem*, v. 49, n. 3, p. 502–507, 2015.
- TRAYLEN, C. M. et al. Virus reactivation: A panoramic view in human infections. *Future Virology*, v. 6, n. 4, p. 451–463, 2011.
- V, I.; RAZONABLE LAUTENSCHLAGER, I., & RAZONABLE, R. R. (2012). HUMAN HERPESVIRUS-6 INFECTIONS IN KIDNEY, LIVER, LUNG, AND HEART TRANSPLANTATION: REVIEW. *TRANSPLANT INTERNATIONAL*, 25(5), 493–502. [HTTPS://DOI.ORG/10.1111/J.1432-2277.2012.01443.X](https://doi.org/10.1111/J.1432-2277.2012.01443.X), R. R. Human herpesvirus-6 infections in kidney, liver, lung, and heart transplantation: Review. *Transplant International*, v. 25, n. 5, p. 493–502, 2012.
- ZARRINPAR, A. et al. Individualizing liver transplant immunosuppression using a

phenotypic personalized medicine platform. *Science Translational Medicine*, v. 8, n. 333, 2016.


ANEXOS

Anexo 1: Comitê de ética

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise Soro Molecular de Herpesvírus humanos em pacientes transplantados renais
Pesquisador Responsável: Rodrigo Haddad
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 83811718.8.0000.8093
Submetido em: 23/05/2018
Instituição Proponente: Faculdade de Ceilândia - FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio





Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1052151

DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

- Versão Atual Aprovada (PO) - Versão 2
 - Pendência de Parecer (PO) - Versão 2
 - Curriculo dos Assistentes
 - Documentos do Projeto
 - Comprovante de Recepção - Submissão
 - Cronograma - Submissão 3
 - Folha de Rosto - Submissão 3
 - Informações Básicas do Projeto - Subm
 - Orçamento - Submissão 3
 - Outros - Submissão 3
 - Projeto Detalhado / Brochura Investigaç
 - Recurso Anexado pelo Pesquisador - S
 - TCLE / Termos de Assentimento / Justif
 - Apreciação 3 - UnB - Facu
 - Projeto Completo

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações
-------------------	----------	---------	----------	-------

LISTA DE APRECIÇÕES DO PROJETO

Apreciação *	Pesquisador Responsável †	Versão *	Submissão *	Modificação *	Situação *	Exclusiva do Centro Coord. †	Ações
PO	Rodrigo Haddad	2	23/05/2018	24/05/2018	Aprovado	Não	   

HISTÓRICO DE TRÂMITES

Apreciação	Data/Hora	Tipo Trâmite	Versão	Perfil	Origem	Destino	Informações
PO	23/05/2018 23:07:51	Parecer liberado	2	Coordenador	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	PESQUISADOR	
PO	23/05/2018 23:06:08	Parecer do Colegiado Editado	2	Coordenador	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	
PO	23/05/2018 22:47:19	Parecer do colegiado emitido	2	Coordenador	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	
PO	23/05/2018 22:45:37	Parecer do relator emitido	2	Coordenador	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	
PO	23/05/2018 17:29:42	Aceitação de Elaboração de Relatoria	2	Coordenador	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	
PO	23/05/2018 17:25:58	Confirmação de Indicação de Relatoria	2	Coordenador	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	
PO	23/05/2018 16:45:46	Indicação de Relatoria	2	Secretária	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	
PO	23/05/2018 16:45:29	Aceitação do PP	2	Secretária	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	
PO	23/05/2018 15:39:59	Submetido para avaliação do CEP	2	Pesquisador Principal	PESQUISADOR	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	
PO	21/05/2018 10:30:56	Parecer liberado	1	Coordenador	UnB - Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília	PESQUISADOR	

Ocorrência 1 a 10 de 21 registro(s)

LEGENDA:

(*) Apreciação
PO = Projeto Original de Centro Coordenador POp = Projeto Original de Centro Participante POc = Projeto Original de Centro Coparticipante
E = Emenda de Centro Coordenador Ep = Emenda de Centro Participante Ec = Emenda de Centro Coparticipante
N = Notificação de Centro Coordenador Np = Notificação de Centro Participante Nc = Notificação de Centro Coparticipante

(*) Formação do CAAE

Ano de submissão do Projeto	Tipo do centro	Código do Comtê que está analisando o projeto
n n n n n a a . d v	t x x x x	. l l l l l

Sequencial para todos os Projetos submetidos para apreciação Dígito verificador Sequencial quando estudo possui Centro(s) Participante(s) e/ou Coparticipante(s)

Anexo 2: TCLE

Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar do projeto de pesquisa ANÁLISE SORO MOLECULAR DE HERPESVÍRUS HUMANO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI, sob a responsabilidade do pesquisador Prof. Rodrigo Haddad. Os herpesvírus humanos é uma família de vírus que podem infectar humanos a qualquer momento da vida através de fluídos contaminados e até mesmo através do transplante renal. Logo após a infecção alguns pacientes podem ter alguns sintomas e depois o vírus pode entrar em estado de latência (não se multiplica e não causa nenhum sintoma). Porém, em alguns indivíduos que possuem o sistema imunológico comprometido, pode ocorrer a reativação desses vírus, levando ao desenvolvimento de sintomas (febre, lesões de pele, pneumonias, entre outros), dependendo do tipo de herpesvírus que reativar. No caso de pessoas que passaram pelo transplante de rim, é necessário tomar medicamentos que evitem que o próprio sistema imunológico rejeite o rim recebido. Esses medicamentos fazem que o sistema imunológico fique um pouco comprometido, possibilitando a reativação dos herpesvírus e consequentemente a aparição de sintomas relacionados a esses vírus. Dentre eles, os que podem causar maiores problemas aos transplantados são: Citomegalovírus, Vírus Epstein Barr e os Herpesvírus tipo 6, 7 e 8. A descoberta da presença desses vírus poderá ajudar na implantação de protocolos de tratamento que ajude os pacientes que receberam o transplante de rim.

O objetivo desta pesquisa é avaliar a presença dos vírus Herpesvírus humanos que podem causar problemas importantes nos pacientes que passaram por transplante de rim.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo

mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio de doação de um tubo de sangue que será colhido no braço durante o momento em que você for fazer a coleta de sangue para seus exames de rotina. Como a colheita do sangue será realizada quando você for fazer seus exames de sangue, não haverá necessidade de ficar mais tempo no hospital, a não ser aquele tempo que você já ficaria para aguardar a coleta dos seus exames de rotina. Você não será submetido a nenhum procedimento adicional. Não haverá nenhum incômodo adicional caso aceite participar da pesquisa. O único incômodo será o da picada da agulha, ao qual você já se submeteria durante a coleta de sangue para realização de seus exames de rotina.

Não haverá riscos decorrentes de sua participação na pesquisa, com exceção de alguns casos de hematomas e sangramentos no local da punção. Para minimizar esse problema, as pessoas que fazem a coleta de sangue em seu braço são altamente treinadas. Se você aceitar participar, estará contribuindo para entender quais herpesvírus podem reaparecer em pacientes que tomam medicamentos para evitar a rejeição do rim recebido.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a).

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação, que será voluntária. Se existir qualquer despesa adicional relacionada diretamente à pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) a mesma será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília-Faculdade de Ceilândia podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para:/ Prof. Rodrigo Haddad, na Faculdade de Ceilândia no telefone 61 31078437 (laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ceilândia), disponível

inclusive para ligação a cobrar. Pode tentar contato também pelo e-mail: haddad@unb.br.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia (CEP/FCE) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-8434 ou do e-mail cep.fce@gmail.com, horário de atendimento das 14h:00 às 18h:00, de segunda a sexta-feira. O CEP/FCE se localiza na Faculdade de Ceilândia, Sala AT07/66 – Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED) – Universidade de Brasília - Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Brasília - DF. CEP: 72220-900.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor(a)

Nome / assinatura

Pesquisador Responsável

Nome e assinatura (deve ser a original)

Brasília, ____ de ____ de ____

Anexo 3: Instrução para publicação

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

O Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial (JBPML), continuação do Jornal Brasileiro de Patologia, de periodicidade bimestral (fevereiro, abril, junho, agosto, outubro e dezembro), é o órgão oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP) e da Sociedade Brasileira de Citopatologia (SBC). É indexado no Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no Periodica e no Chemical Abstracts e é integrante da base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO). Destina-se à publicação de trabalhos científicos que contribuam para o desenvolvimento da área de Medicina Laboratorial e aceita as seguintes categorias: artigos originais, de revisão, de atualização, experimentais, relatos de caso, comunicações breves e cartas aos editores. Os trabalhos podem ser submetidos nos idiomas português, inglês ou espanhol, mas o texto completo será publicado apenas em inglês, com resumo em português ou espanhol.

ANÁLISE DOS TRABALHOS

O manuscrito recebido será enviado para, pelo menos, dois avaliadores independentes, pares científicos, de renome e com conhecimento específico na área contemplada pelo artigo. Após análise pelos avaliadores, o editor-chefe do JBPML entrará em contato com o autor principal comunicando os passos a serem seguidos na aceitação do trabalho para publicação ou sua eventual rejeição.

ÉTICA

Estudos realizados com seres humanos, incluindo órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Quando pertinente, o trabalho deverá ter aprovação do comitê de ética da instituição onde foi realizada a pesquisa, em consonância com a Declaração de Helsinki, atualizada em 2008. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, devem ser respeitados os princípios éticos de experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e as normas estabelecidas no Guide for Care and Use of

Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, Washington, D.C., atualizada em 2011). As drogas e substâncias químicas eventualmente utilizadas na realização do trabalho devem ser identificadas com precisão. Não devem ser utilizados nomes ou iniciais do paciente nem informados nomes comerciais, de empresas e/ou registros de hospitais.

RESPONSABILIDADE DA AUTORIA E CONFLITO DE INTERESSES

De acordo com as diretrizes elaboradas pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), atualizada em 2013, a autoria deve ser validada para: a) concepção e projeto do trabalho ou aquisição, análise e interpretação dos dados; b) redação inicial do artigo ou revisão crítica do seu conteúdo; c) aprovação final da versão para publicação; d) responsabilidade para todos os aspectos do trabalho, garantindo que questões relacionadas à acurácia ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam adequadamente investigadas e analisadas. Todos os autores listados no artigo devem preencher os quatro critérios de validação de autoria para serem designados como tal. Os participantes do trabalho que não preencherem os quatro critérios devem ser incluídos na seção de Agradecimentos (Acknowledgements). O autor principal deve especificar a contribuição de cada um nas diferentes etapas do estudo.

Do mesmo modo, o autor principal deve declarar ou negar a existência de possíveis conflitos de interesse. Caso exista algum conflito, ele deve ser especificado como nota no final do artigo.

RESUMOS E UNITERMOS

Independentemente do idioma no qual o trabalho foi escrito, devem constar dois resumos: um em português (Resumo) e outro em inglês (Abstract). Os resumos devem identificar os objetivos, os procedimentos e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras para artigos originais, artigos de revisão e artigos de atualização; e máximo de 100 palavras para relatos de caso e comunicações breves). Caso o trabalho tenha sido escrito em espanhol, deverá haver um resumo também nesse idioma. Os unitermos, palavras que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de três a seis, utilizando o vocabulário controlado Descritores em

Ciências da Saúde (DeCS) da BIREME, acrescidos de outros termos, quando necessário. Devem ser apresentados em português e inglês. Caso o trabalho tenha sido escrito em espanhol, deverá haver descritores também nesse idioma.

AGRADECIMENTOS

Devem ser breves, diretos e dirigidos apenas à pessoa ou à instituição que contribuiu substancialmente para a elaboração do trabalho. Devem ser incluídos após as conclusões e antes das referências bibliográficas.

ESTRUTURA DO TEXTO

Artigos originais

São contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original que possam ser replicados. Os artigos podem conter até 4 mil palavras. A sua estrutura formal deve seguir o esquema de apresentação do texto para esse tipo de artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas.

O uso de subtítulos é recomendado, particularmente na Discussão. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser claramente apontadas. Sugere-se o detalhamento do tópico Material e Método. Para esses artigos, exige-se a apresentação de resumos estruturados em português e inglês, com cabeçalhos obedecendo à apresentação formal do artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências. O Abstract (resumo em inglês) deve ser precedido pelo título em inglês. As referências bibliográficas devem aparecer no final do texto, obedecendo às normas especificadas a seguir

Comunicações breves

São relatos curtos que devem apresentar: 1) dados de estudos preliminares com achados sugestivos que garantam uma investigação mais definitiva; 2) estudos de replicação; e 3) estudos negativos de tópicos importantes. Esses artigos devem ter até 1.500 palavras, incluir resumo não estruturado e, no máximo, uma tabela ou figura, além das referências bibliográficas.

Artigos de revisão

Serão aceitos apenas mediante convite.

Avaliações críticas sistematizadas da literatura sobre determinado assunto, devem incluir conclusões e ter até 5 mil palavras. A organização do texto, com exceção de Introdução, Discussão e Conclusão, fica a critério do autor. Para esses artigos, exige-se um resumo estruturado no idioma do texto e outro em inglês. Uma lista extensa de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto.

Relatos de caso

São trabalhos de observações clinicolaboratoriais originais, acompanhados de análise e discussão. Devem conter até 1.500 palavras. A estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, Relato(s) dos(s) caso(s) e Discussão. Incluir um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês.

Cartas aos editores

Inclui cartas que visam a discutir artigos recentes publicados na revista ou a relatar pesquisas originais ou achados científicos significativos. Cartas breves, com no máximo 500 palavras (incluindo referências, sem tabelas ou figuras), serão consideradas se estiver explícita a frase “para publicação”.

REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas devem aparecer no final do artigo, e ser numeradas sucessivamente pela ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Devem seguir as normas do Estilo Vancouver. Os títulos dos periódicos deverão ser referidos na forma abreviada de acordo com o Index Medicus (List of Journals Indexed in Index Medicus). Se a lista de referências não seguir a norma adotada, os trabalhos serão imediatamente rejeitados, sem revisão de conteúdo.

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados, quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas mencionados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o estilo dos exemplos abaixo.

Exemplos:

- **Artigos de periódicos (um só autor)**
Fry PH. O significado da anemia falciforme no contexto da 'política racial' do governo brasileiro 1995-2004. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2005; 12: 347-70. PubMed PMID: 16353330.
- **Artigos de periódicos (até seis autores)**
Barbosa AJA, Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Lima GF Jr, Oliveira CA. Immunocytochemical identification of *Campylobacter pylori* in gastritis and correlation with culture. *Arch Pathol Lab Med*. 1988 May; 112(5): 523-5. PubMed PMID: 3282485.
- **Artigos de periódicos (mais de seis autores)**
Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-H. pylori antibodies in Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res*. 1992; 25(7): 683-9. PubMed PMID: 1342599.
- **Artigo de periódico on-line**
Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan; 27(1): 34-7. Disponível em: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>.
- **Livros no todo (dois autores)**
Eyre HJ, Lange DP. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002.
- **Capítulos ou parte de livro editado por outro autor**
Mendenhall WM. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 729-80.
- **Parte de livro em meio eletrônico**
São Paulo (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. Tratados e organizações ambientais em matéria de meio ambiente. In: São Paulo (Estado). *Entendendo o meio ambiente*. São Paulo; 1999. v. 1. Disponível em: <http://www.bdt.org/sma/entendendo/atual/htm>.
- **Evento em meio eletrônico**
Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG,

editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

- **Tese** **ou** **dissertação**

Silva MAL. Estudo da identificação de haplótipos e a relação com as manifestações clínicas em pacientes com doença falciforme. 2008. [dissertação]. Programa de pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

- **Citações** **no** **texto**

Devem ser identificadas por algarismos arábicos (números-índice). Podem também ser acrescentados o nome do autor e o ano. As referências com mais de um autor devem conter o sobrenome do autor seguido da expressão et al., como, por exemplo, Higashi et al.

-

Tabelas e figuras

As tabelas deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçadas por seu título, recomendando-se a não repetição dos mesmos dados em gráficos. Na montagem das tabelas, seguir as normas de apresentação tabular estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatística e publicadas pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 1993).

As ilustrações (gráficos, fotografias, desenhos etc.) deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e citadas como figuras. Devem ser suficientemente claras para permitir sua produção. Os gráficos deverão vir preparados em programa processador de gráficos. Deverão ser indicados os locais aproximados no texto onde as ilustrações serão intercaladas como figuras.

O GNPapers aceita a importação de tabelas, imagens e gráficos em arquivo eletrônico nos seguintes formatos: jpg, gif, psd, tif e png, e com resolução de no mínimo 300 dpi.

O direito à privacidade do paciente não deve ser infringido. Imagens que eventualmente permitam a identificação pessoal somente poderão ser utilizadas com consentimento por escrito do paciente ou responsável, quando da submissão do manuscrito

Abreviações e nomes de medicamentos

As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Empregar o nome genérico de medicamentos e indicar a fonte de componentes não disponíveis para prescrição.

As unidades de medida, inclusive suas abreviaturas, devem ser expressas no sistema métrico decimal e, quando o autor assim o desejar, também no Sistema Internacional (SI) entre parênteses.

Contato com a secretaria do JBPML

Sociedade	Brasileira	de	Patologia	Clínica/Medicina	Laboratorial
-----------	------------	----	-----------	------------------	--------------

Tel.:	+55	(21)	3077-1400
-------	-----	------	-----------

e-mail: jbpml@sbpc.org.br

[Submissão Online](#)